

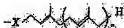
**KERATOLYTIC AGENT**

|         |                                                                 |
|---------|-----------------------------------------------------------------|
| 特許公報番号  | JP8081375 (A)                                                   |
| 公報発行日   | 1998-03-25                                                      |
| 発明者     | SUZUKI ATSUSHI; WATANABE IKUO; KITAHARA TAKASHI; HORI KIMIHIKO  |
| 出願人     | KAO CORP                                                        |
| 分類      |                                                                 |
| 一国際     | A61K31/60; A61P7/20; A61K31/60; A61P17/00; (IPC-1-7): A61K31/60 |
| 一欧州     |                                                                 |
| 出願番号    | JP19940215021 19940808                                          |
| 優先権主張番号 | JP19940215021 19940808                                          |

要約 JP 8081375 (A)

**PURPOSE:** To obtain a keratolytic agent containing, as active ingredient, a compound having excellent antiacne keratolytic ability and high safety to human health with few side effects, thus useful as a medicine for acne, dandruff symptom, hyperkeratosis involved in keratinization promotion.

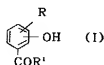
**CONSTITUTION:** This keratolytic agent contains, as active ingredient, at least one kind of compound of formula I  $R_1R_2C_1C_2$ ; is OH,  $OR_1R_2C_1C_2$ ;  $R_1R_2C_1C_2$ ; is an alkali (alkaline earth) metal, ammonium, alkenamine, etc., or  $NHR_1R_2C_1C_2$ ;  $R$  is  $AlkR_1R_2C_1C_2$ ;  $R_1R_2C_1C_2$  is a 4-12C saturated or monounsaturated alkyl, etc., or a group of formula II  $X$  is O or  $NH$ ;  $(n$  is 1 or 2), e.g. 4-(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl-2-yl-2-hydroxybenzoic acid. The compound of formula I is obtained by reaction between an alkyl halide and a.g. and alkylaluminum compound by hydrolysis in the presence of a base; it is preferable that the active ingredient content of this agent be 0.001-20wt.-%.



esp@canet データベースから供給されたデータ — Worldwide







(式中、R'は、-OH、-OR<sup>2</sup>又は-NHR<sup>2</sup>を表し、Rは、-OR<sup>2</sup>

又は-X--Hを表す。

R<sup>2</sup>は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、アルキルアンモニウム、アルカノールアミン、塩基性アミノ酸、アルキル基、アルケニル基又はヒドロキシルアルキル基を表し、

R<sup>2</sup>は、炭素数4〜12の、直鎖若しくは分岐の飽和あるいはモノ不飽和アルキル基又はシクロアルキルアルキル基を表し、

Xは、-O-又は-NH-を表し、  
nは、1又は2を表す。)

【0010】以下、本発明の角質溶解剤について詳細に説明する。

【0011】本発明の角質溶解剤の有効成分として用いられる化合物は、上記一般式(I)で表される化合物(以下、「有効成分」と称す)である。

【0012】上記一般式(I)において、R'が示すアルカリ金属としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等が、アルカリ土類金属としては、カルシウム、バリウム等が、アルキルアンモニウムとしては、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム等が、アルカノールアミンとしては、トリエタノールアミン等が、塩基性アミノ酸としては、リジン、アルギニン等が、アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基等が、アルケニル基としては、アリル基、イソプロペニル基、ブチニル基、ペンテニル基、イソペンテニル基、ヘキセニル基、(2E)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニル基等の3〜20のアルケニル基等が、ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、5-ヒドロキシペンチル基等が好ましく挙げられる。

【0013】また、R<sup>2</sup>は、炭素数4〜12、好ましくは炭素数5〜12の、直鎖若しくは分岐の飽和あるいはモノ不飽和アルキル基又はシクロアルキル基であり、具体的には、例えば、ノルマルヘキシル基、ノルマルオクチル基、ノルマルデシル基、2-エチルヘキシル基、3-メチルブチル基等が好ましく挙げられる。

【0014】上記有効成分の具体例としては、4-[(2E)-3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルオキシ]-2-ヒドロキシ安息香酸、2-ヒドロキシ-4-[(2E,6E)-3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ]安息香酸、4-n-ヘキシルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸、4-n-オクチルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸、4-(2-エチルヘキシルオキシ)-2-ヒドロキシ安息香酸ナトリウム等が挙げられ、中でも、4-[(2E)-

3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルオキシ]-2-ヒドロキシ安息香酸、2-ヒドロキシ-4-[(2E,6E)-3,7,11-トリメチル-2,6,10-ドデカトリエニルオキシ]安息香酸等が好ましい。

【0015】上記有効成分を製造するには、例えば、ハロゲン化アルケニル等と、アルコキシヒドロキシ安息香酸エステル等とを反応させ、次いで水酸化ナトリウム等の塩基存在下、加水分解反応を行うことにより容易に得ることができるが、これらに限定されるものではない。

【0016】本発明の角質溶解剤における上記有効成分の含有量は、面皰縮小効果又は角質溶解効果を奏するのに十分な範囲内であれば特に限定されないが、角質溶解剤全体中に0.001〜20重量%であるのが好ましい。上記含有量が、0.001重量%未満の場合は、十分な面皰縮小効果又は角質溶解効果を得ることができず、また、20重量%を超えた場合は、角質溶解剤の安定化を妨げることがあるため好ましくない。

【0017】本発明の角質溶解剤は、上記有効成分が面皰縮小効果、角質溶解効果、座瘡治療効果、過角化症治療効果等を有しているため、種々の化粧品、皮膚外用剤(治療薬)として好適に使用することができる。

【0018】本発明の角質溶解剤の使用形態としては、化粧品、皮膚外用剤の何れとして用いた場合でも、乳液、ローション、クリーム、ゲル、スティック、軟膏、パック、ファンデーション、皮膚洗浄剤、ヘアトニック、シャンプー、リンス、養毛剤、育毛剤等の形態を採用することができる。

【0019】本発明の角質溶解剤は、化粧品、皮膚外用剤の何れとして用いた場合でも、上記有効成分のみとすることができるが、その使用形態に応じて、任意の成分を適宜配合することもできる。

【0020】上記任意の成分としては、例えば、溶媒や、通常上述の使用形態に応じて化粧品、皮膚薬品に添加・使用されている増粘剤、軟化剤、過脂肪剤、緩衝剤、湿化剤、表面剤、保存剤、紫外線吸収剤、消泡剤、油、ワックス、染料又は顔料(皮膚又は角質溶解剤自身

を着色するために用いられる)、保存剤及びその他の通常化粧品、皮膚外用剤に用いられる成分等が挙げられる。

【0021】上記溶媒としては、例えば、エタノール、イソプロパノール等の炭素数1~4の低級アルコール、プロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコールが挙げられる。上記溶媒は、角質溶解剤全体中に5~99重量%の割合で存在するように適宜配合される。

【0022】また、本発明の角質溶解剤は、その使用形態を、乳液又はクリームとするのが特に好ましく、この際、前記有効成分に加えて、水；脂肪アルコール、オキシエチレン又はポリグリセロール脂肪アルコール；脂肪酸エステル；天然又は合成の油；ワックス等を配合するのが好ましい。

【0023】本発明の角質溶解剤を化粧品として用いる場合は、ローション、クリーム、ゲル等の使用形態で、メイキャップ、乾いた皮膚の処理、マスク、剥離（ピーリング）、フケ止め用等の各種用途に使用することができる、この際、前記有効成分に加えて、これらの形態とする際に通常添加・配合される成分を上記の任意の成分中から適宜配合することができる。

【0024】また、本発明の角質溶解剤を皮膚外用剤として用いる場合は、クリーム、ゲル、ローション、スティック、軟膏等の形態として用いるのが好ましく、この際、前記有効成分に加えて、これらの形態とする際に通常添加・配合される成分を上記の任意の成分中から適宜配合することができる。

【0025】上記皮膚外用剤としては、例えば、面皰治療薬、座瘡治療薬、過角化症治療薬等が挙げられ、特に座瘡治療薬、過角化症治療薬として有用である。

\*30 下記組成の抗座瘡性クリームを常法に従い調製した。  
(wt%)

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| ・ 4- { (2E) - 3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエニルオキシ } - 2-ヒドロキシ安息香酸 (以下、「化合物1」と称す) | 1    |
| ・ 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン                                                    | 15   |
| ・ パーム油                                                                  | 8    |
| ・ パーヒドロスクリン                                                             | 10   |
| ・ ポリエチレングリコール 400                                                       | 8    |
| ・ エチレンジアミン四酢酸                                                           | 0.05 |
| ・ 水                                                                     | 残量   |

【0032】〔実施例2〕角質溶解剤としての抗座瘡性 40※下記組成の抗座瘡性ゲルを常法に従い調製した。  
ゲル (皮膚外用剤；座瘡治療薬)

※

(wt%)

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| ・ 4- { (2E) - 3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエニルオキシ } - 2-ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1    |
| ・ エタノール                                                         | 50   |
| ・ プロピレングリコール                                                    | 47.5 |
| ・ 可溶性ヒドロキシプロピルセルロース                                             | 1.5  |

【0033】〔実施例3〕角質溶解剤としての抗座瘡性 40※下記組成の抗座瘡性ローションを常法に従い調製した。  
ローション (皮膚外用剤；座瘡治療薬)

★

(wt%)

\* 【0026】本発明の角質溶解剤を座瘡治療薬として用いる場合は、クリーム、ゲル、ローション、スティック、軟膏等の使用形態とすることができ、この際、前記有効成分に加えて、これらの形態とする際に通常添加・配合される成分を上記の任意の成分中から適宜配合することができる。また、一般に座瘡治療に使用される他の化合物、例えば、過酸化ベンゾイル；エリスロマイシン、クリンダマイシン、リンコマイシン等のマクロライド系抗生物質；テトラサイクリン、カロチノイド、レチノイド、アズリン、イオウ、サリチル酸、レゾルシン、グリチルリチン酸類等を配合することが好ましい。

【0027】上記座瘡治療薬は、上記座瘡治療薬を、毎日1~3回、使用量0.1~2mg/cm<sup>2</sup>で治療される区域全体に、1週~3ヶ月間継続して適用することにより使用でき、これにより結果が得られる。

【0028】また、本発明の角質溶解剤を過角化症治療薬として用いる場合も、上記の座瘡治療薬として用いる場合と同様の使用形態として用いることができ、この際、上記の座瘡治療薬に使用される上記の他の化合物を配合することができる。

【0029】また、上記過角化症治療薬は、上記座瘡治療薬と同様に使用することにより、良好な結果を得ることができる。

【0030】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明の角質溶解剤を更に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0031】〔実施例1〕角質溶解剤としての抗座瘡性クリーム (皮膚外用剤；座瘡治療薬)

\*30 下記組成の抗座瘡性クリームを常法に従い調製した。  
(wt%)

|                                                                         |      |
|-------------------------------------------------------------------------|------|
| ・ 4- { (2E) - 3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエニルオキシ } - 2-ヒドロキシ安息香酸 (以下、「化合物1」と称す) | 1    |
| ・ 自己乳化型モノステアリン酸グリセリン                                                    | 15   |
| ・ パーム油                                                                  | 8    |
| ・ パーヒドロスクリン                                                             | 10   |
| ・ ポリエチレングリコール 400                                                       | 8    |
| ・ エチレンジアミン四酢酸                                                           | 0.05 |
| ・ 水                                                                     | 残量   |

【0032】〔実施例2〕角質溶解剤としての抗座瘡性 40※下記組成の抗座瘡性ゲルを常法に従い調製した。  
ゲル (皮膚外用剤；座瘡治療薬)

※

(wt%)

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| ・ 4- { (2E) - 3, 7-ジメチルオクター-2, 6-ジエニルオキシ } - 2-ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1    |
| ・ エタノール                                                         | 50   |
| ・ プロピレングリコール                                                    | 47.5 |
| ・ 可溶性ヒドロキシプロピルセルロース                                             | 1.5  |

【0033】〔実施例3〕角質溶解剤としての抗座瘡性 40※下記組成の抗座瘡性ローションを常法に従い調製した。  
ローション (皮膚外用剤；座瘡治療薬)

★

(wt%)

| 7                                                           | 8  |
|-------------------------------------------------------------|----|
| ・4- {(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ}-2-<br>ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1  |
| ・エタノール                                                      | 60 |
| ・プロピレングリコール                                                 | 10 |
| ・グリセリン                                                      | 3  |
| ・ポリエチレングリコール400                                             | 3  |
| ・水                                                          | 残量 |

【0034】〔実施例4〕角質溶解剤としての抗座瘡性      \* 下記組成の抗座瘡性スティックを常法に従い調製した。  
スティック (皮膚外用剤; 座瘡治療薬)      \*

|                                                             | (wt%) |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| ・4- {(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ}-2-<br>ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1     |
| ・カルナバウ                                                      | 6     |
| ・オゾケリト                                                      | 6     |
| ・セチルアルコール                                                   | 1     |
| ・ラノリン                                                       | 6     |
| ・酸化防止剤                                                      | 0.1   |
| ・酸化チタン                                                      | 20    |
| ・黄色及び赤色酸化鉄                                                  | 4.5   |
| ・パーヒドロスクアレン                                                 | 残量    |

【0035】〔実施例5〕角質溶解剤としての抗座瘡性      ※ 下記組成の抗座瘡性クリームを常法に従い調製した。  
クリーム (皮膚外用剤; 座瘡治療薬)      ※

|                                                             | (wt%) |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| ・4- {(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ}-2-<br>ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1     |
| ・イオウ                                                        | 5     |
| ・レゾルシン                                                      | 2     |
| ・自己乳化型モノステアリン酸グリセリン                                         | 15    |
| ・バーム油                                                       | 8     |
| ・パーヒドロスクアレン                                                 | 10    |
| ・ポリエチレングリコール400                                             | 8     |
| ・エチレンジアミン四酢酸                                                | 0.05  |
| ・水                                                          | 残量    |

【0036】〔実施例6〕角質溶解剤としての抗座瘡性      ★ 下記組成の抗座瘡性ローションを常法に従い調製した。  
ローション (皮膚外用剤; 座瘡治療薬)      ★

|                                                             | (wt%) |
|-------------------------------------------------------------|-------|
| ・4- {(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ}-2-<br>ヒドロキシ安息香酸 (化合物1) | 1     |
| ・クリンダマイシン                                                   | 1     |
| ・エタノール                                                      | 60    |
| ・プロピレングリコール                                                 | 10    |
| ・グリセリン                                                      | 3     |
| ・ポリエチレングリコール400                                             | 3     |
| ・水                                                          | 残量    |

上記の実施例1～6の角質溶解剤は、座瘡患部に毎日1～2回塗布し、1週間～3ヶ月間継続して使用することにより、本発明の効果が発現し、座瘡治療効果に優れたものであった。

☆

☆【0037】〔実施例7〕角質溶解剤としての過角化症  
治療用軟膏 (皮膚外用剤; 過角化症治療薬)  
下記組成の過角化症治療用軟膏を常法に従い調製した。

|                                         | (wt%) |
|-----------------------------------------|-------|
| ・4- {(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ}-2- |       |

9

10

ヒドロキシ安息香酸（化合物1）

2

・ワセリン

49

・ポリテトラヒドロフランジメチルエーテル（粘度2.2cps）

49

【0038】〔実施例8〕角質溶解剤としての過角化症治療用スティック（皮膚外用剤；過角化症治療薬） \* 下記組成の過角化症治療用スティックを常法に従い調製した。

(wt%)

・4-[(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ]-2-

2

ヒドロキシ安息香酸（化合物1）

2

・パラフィン

30

・パラフィン油

30

・ワセリン

38

上記の実施例7及び8の角質溶解剤は、患部に毎日1〜2回塗布し、1週間〜2ヶ月間継続して使用することにより、本発明の効果が発現し、過角化症治療効果に優れたものであった。

【0039】〔試験例〕下記試験を行い、本発明の角質溶解剤の有効成分である化合物の面皰（ニキビ）縮小効果について評価した。尚、この面皰縮小効果は、LOWEの手法に従いライノ（Rhino）マウスを用いて評価したものである。また、本試験は、1972年にVANSCOTTにより、面皰治療薬のスクリーニングのモデルとして強く勧められた無毛のライノマウスの皮膚に対して、組織学的に行われたものである。

【0040】雄又は雌の無毛ライノマウス（試験開始時には生後2ヶ月のもの）を1群あたり5匹として次の第1群〜第3群に配分した。

第1群は、試験物質のエタノール：プロピレングリコール（7：3）溶液（下記〔表1〕に示す被験濃度）によって処置する。

第2群は、対照物質のエタノール：プロピレングリコール（7：3）溶液（下記〔表1〕に示す被験濃度）によって処置する。

第3群は、エタノール：プロピレングリコール（7：3）溶液によって処置する。

$$\text{毛包縮小率 (\%)} = 100 - \frac{\text{※ (化合物塗布群の面皰面積)}}{\text{(化合物無塗布群の面皰面積)}} \times 100$$

【0043】

【表1】

|      | 化合物名  | 被験濃度<br>(重量%) | 毛包縮小率<br>(%) |
|------|-------|---------------|--------------|
| 試験物質 | 化合物1  | 0.1           | 61.0         |
|      | 化合物1  | 1.0           | 90.4         |
|      | 化合物2  | 0.1           | 91.2         |
| 対照   | サリチル酸 | 10.0          | 25.3         |

※ここで、上記試験物質としては、4-[(2E)-3, 7-ジメチルオクタ-2, 6-ジエニルオキシ]-2-ヒドロキシ安息香酸（化合物1）又は2-ヒドロキシ-4-[(2E, 6E)-3, 7, 11-トリメチル-2, 6, 10-デカトリエニルオキシ]安息香酸（以下、「化合物2」と称す）を用い、上記対照物質としては、サリチル酸を用いた。

【0041】上記1〜3群のライノマウスの背の上の4つの断片した区域に、上記の各々の溶液100μlを13日間連続で処置（塗布）した。最終処置の48時間後に、ライノマウスの背の皮膚に処置した上記断片区域から皮膚断片を採取した。この皮膚断片を0.5重量%酢酸溶液中に4℃で一晩放置した。その後、皮膚断片の表皮を真皮から剥離し、水分を除去してから適当な包埋剤でスライドガラスに包埋し、毛包の最大になる横断面の面積をイメージアナライザーによって測定した。得られた測定値から下記〔数1〕に示す式により毛包縮小率を求め、面皰縮小効果の評価をした（毛包縮小率が大きい程、面皰縮小効果、即ち面皰治療効果があることを示す）。それらの結果を下記〔表1〕に示す。

【0042】

【数1】

【0044】上記〔表1〕の結果から明らかなように、本発明の角質溶解剤の有効成分である化合物（化合物1及び化合物2）は、サリチル酸に比較してより低濃度で優れた面皰縮小効果を有している。

【0045】

【発明の効果】本発明の角質溶解剤は、優れた抗座瘡性及び角質溶解性を有し、且つ副作用が少なく人体に対する安全性の高いものであり、上記有効成分を含有するので、角化亢進に伴う座瘡又はフケ症等の皮膚症状や疾患を予防及び改善することができるものである。